

Ochi
09/854,671
RLS

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 9月27日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-294843

出 願 人

Applicant(s):

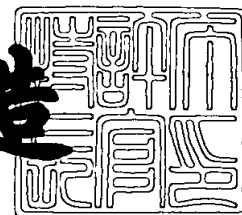
株式会社エム・エム・ティー
越智 隆弘
東芝セラミックス株式会社



2001年 4月27日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3035480

【書類名】 特許願

【整理番号】 TNP00-144

【提出日】 平成12年 9月27日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 生体用部材

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市須磨区須磨寺町 1 - 3 - 7

 【氏名】 越智 隆弘

【特許出願人】

 【識別番号】 500097119

 【氏名又は名称】 株式会社エム・エム・ティー

【特許出願人】

 【識別番号】 500103720

 【氏名又は名称】 越智 隆弘

【特許出願人】

 【識別番号】 000221122

 【氏名又は名称】 東芝セラミックス株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080746

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中谷 武嗣

 【電話番号】 06-6344-0177

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 056122

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

特 2 0 0 0 - 2 9 4 8 4 3

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体用部材

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 緻密な部材 1 の外表面の一部または全部をリン酸カルシウム系焼結体から成る多孔質の部材 2 とし、

該緻密な部材 1 は気孔率 0 % 以上 1 5 % 以下であり、

該多孔質の部材 2 は気孔率 5 5 % 以上 8 5 % 以下であり、

かつ、該多孔質の部材 2 の気孔 3 は、ほぼ球状の気孔 3 の集まりから成り、その平均気孔径が 5 0 μ m 以上 4 0 0 μ m 以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔 3 がひとつあたり平均して 3 点以上の割合で直径 5 μ m 以上の連通孔を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して 1 点以上の割合で直径 2 5 μ m 以上の連通孔が形成されており、

かつ、該平均気孔径以上の大きさの気孔 3 が、平均してその気孔表面積の 5 0 % 以下の割合で、該連通孔として開口しており、

該多孔質の部材 2 は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能なことを特徴とする生体用部材。

【請求項 2】 緻密な部材 1 が金属またはセラミックスである請求項 1 記載の生体用部材。

【請求項 3】 緻密な部材 1 と多孔質の部材 2 の間に中間層を形成した請求項 1 又は 2 記載の生体用部材。

【請求項 4】 中間層が生体用ガラス、リン酸カルシウム、チタン酸カルシウムの一種以上から成る請求項 3 記載の生体用部材。

【請求項 5】 多孔質の部材 2 がハイドロキシアパタイトであり、中間層も溶射により形成されたハイドロキシアパタイトである請求項 4 記載の生体用部材。

【請求項 6】 生体用部材が人工関節であり、多孔質の部材 2 がそのステム部である請求項 1, 2, 3, 4 又は 5 記載の生体用部材。

【請求項 7】 多孔質の部材 2 の気孔内表面に活性物質を付着させた請求項 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 記載の生体用部材。

【請求項 8】 多孔質の部材 2 の気孔 3 内に骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種

骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞を導入した請求項 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 記載の生体用部材。

【請求項 9】 多孔質の部材 2 の気孔 3 内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入した請求項 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 記載の生体用部材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体内において、迅速に骨と一体化が可能な生体用部材に関する。特に大きな荷重がかかる部位の人工骨として、または人工関節用として使用するのに優れたものである。

【0002】

【従来の技術】

傷病による骨の欠損に対して、従来より金属、セラミックスを用いた人工的な骨、関節などが研究されている。そして、セラミックスとしてはアルミナ、ジルコニアなどが、強度があり、生体為害性がないことから実用化されている。また加工性に優れる金属では生体為害性がない等の点からチタンやチタン合金などが実用化されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

これらは単に可能な限り無害な部材で骨を置換えたものであり、いつまで経っても生体になじみにくく、死組織として機能するものの、その強度、金属の場合は靱性も十分なレベルにある。

【0004】

このような金属やセラミックスは例えば人工関節としてそのまま骨内に固定しようとしても骨と人工関節の間に新しい骨細胞が形成されにくく、骨内で人工関節が固定されるまで長い時間がかかっていた。そのため、骨セメントなどで骨と人工関節を強制的に接合することが行われているが、骨セメントは経時的な劣化

も予想される。

【0005】

この点を解決するために、人工関節表面を生体に馴染みやすい物質でコーティングする技術がでてきた。たとえば、特開平10-72666号や特許第2858126号には、表面を生体に馴染みやすいハイドロキシアパタイトとすることが開示されている。

【0006】

一方、本出願人は、特願2000-148561号においてハイドロキシアパタイトなどリン酸カルシウム系焼結体の気孔形状を特定のものとするにより、従来の生体用部材に比べて非常に早く骨との一体化や骨の再生などが行われることを開示している。

【0007】

本発明は、従来の人工関節などの生体用部材に、出願人が有する特徴的な気孔形状のリン酸カルシウム系焼結体を組み合わせることにより、従来になく迅速に骨との一体化が可能な生体用部材を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

上述の目的を達成するために、本発明に係る生体用部材は、緻密な部材の外表面の一部または全部をリン酸カルシウム系焼結体から成る多孔質の部材とし；該緻密な部材は気孔率0%以上15%以下であり；該多孔質の部材は気孔率55%以上85%以下であり；かつ、該多孔質の部材の気孔は、ほぼ球状の気孔の集まりから成り、その平均気孔径が50 μ m以上400 μ m以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して3点以上の割合で直径5 μ m以上の連通孔を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径25 μ m以上の連通孔が形成されており；かつ、該平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してその気孔表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口しており；該多孔質の部材は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能なものである。

【0009】

本発明の生体用部材は、その多孔質の部材がリン酸カルシウム系焼結体であって、その気孔率が55%以上85%以下であり、かつ、該多孔質の部分は、ほぼ球状の気孔の集まりから成り、平均気孔径が $50\mu\text{m}$ 以上 $400\mu\text{m}$ 以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して3点以上の割合で直径 $5\mu\text{m}$ 以上の連通孔（開口）を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径 $25\mu\text{m}$ 以上の連通孔が形成されているので、気孔内に血液や細胞が浸潤しやすい。

【0010】

つまり、リン酸カルシウム系焼結体から成るので骨の再生を促すことができる。気孔は、全体的にほぼ球状の気孔により形成されるので方向性が無く強度を保ちやすい。また、細胞の取り付く表面積を大きくすることができる。

【0011】

多孔質の部材の気孔率は、55%以上85%以下であり、強度を保ちながら気孔の表面積を大きくすることが可能であり、骨の迅速な再生を可能とする。多孔質の部材の気孔径は平均 $50\mu\text{m}$ 以上 $400\mu\text{m}$ 以下のものが適し、 $50\mu\text{m}$ 以下では細胞の侵入が困難であり、 $400\mu\text{m}$ 以上だと強度低下と気孔の表面積の減少が生じてしまう。好ましくは、平均気孔径は $100\mu\text{m}$ から $300\mu\text{m}$ である。さらに好ましくは $100\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。気孔率は好ましくは65%以上85%以下である。

【0012】

本発明の多孔質の部材では、平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均して3点以上の割合で直径 $5\mu\text{m}$ 以上の連通孔（開口）を有しているので、隅々まで体液が浸潤する。特に該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径 $25\mu\text{m}$ 以上の連通孔が形成されているので、気孔内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。

【0013】

一般に人の細胞は $10\mu\text{m}$ 近くの大きさがあり、また成人の赤血球も $8\sim 9\mu\text{m}$ であり、連通孔は $25\mu\text{m}$ あれば十分効果があるが、連通孔を $40\mu\text{m}$ 以上としてやれば、酸素、栄養、細胞などの通過量が格段に向上し、好ましい。つまり

、3点以上の割合で存在する直径5 μ m以上の連通孔（開口）の中には1点以上の割合で直径40 μ m以上の連通孔が存在することが好ましい。

【0014】

このように大きな連通孔を持ち、多くの気孔と三次元的に連通することで生体部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなるのである。

【0015】

好ましくは、平均気孔径以上の気孔が、その内表面に平均して4点以上の割合で直径5 μ m以上の連通孔を有し、そのうち1点以上の割合で50 μ m以上の直径の連通孔を有することが望ましい。さらに好ましくは、平均気孔径以上の気孔が平均して6点以上の割合で直径10 μ m以上の連通孔を有し、そのうち2点以上が直径50 μ m以上とすることにより、気孔内への体液の循環が活発となる。

なお、前記の2点以上の割合の50 μ m以上の直径の連通孔は、その直径が80 μ m以上であれば特に好ましい。

【0016】

本発明の生体用部材では、多孔質の部材における平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してそのひとつの丸い気孔の表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口していることが好ましいのは、連通孔として失われる気孔内表面積が50%より大きくなると細胞が付着するための表面積が小さくなりすぎてしまうからであり、強度にも影響を及ぼすようになるからである。好ましくは40%以下である。

【0017】

なお、平均気孔径以上の大きさの気孔について各種限定したのは、実際に気孔としては平均気孔径付近より大きなもののほうが効果などの面において影響が極めて大きいからである。

【0018】

ところで、本発明の平均気孔径は、例えば樹脂包埋により測定することができる。そして、その50%体積気孔径（すなわち大きな気孔（または小さな気孔）から体積を積算していき、その値がちょうど気孔全体の50%になったときの気

孔の径)を平均気孔径としている。

【 0 0 1 9 】

また、任意の平らな断面において、平面的に気孔の様子を観察すると、平均気孔径以上の気孔が平面積の 2 5 ~ 6 0 % であることが好ましい。2 5 % 未満では気孔部が小さくなり、細胞侵入が難しくなり、6 0 % より大きいと強度的に弱くなりやすい。より好ましくは、3 5 ~ 5 5 % である。さらに好ましくは、4 0 ~ 5 0 % である。

【 0 0 2 0 】

本発明の生体用部材は、気孔と気孔が重なり合って形成される連通孔の円周部すなわち前述のエッジが、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚みから成るほど鋭く形成され、表面積を広げている。

このような気孔の特徴は、スラリー原料を攪拌して起泡させ、その後乾燥し、焼成することにより得られるものである。このとき、スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子は、平均粒径がサブミクロンオーダー（すなわち、0. 1 μm 以上 1 μm 未満）の粒径であることが好ましく、最大粒径もサブミクロンオーダーであることが好ましい。

【 0 0 2 1 】

ウレタンなどの球状粒子を利用した焼抜きによる気孔形成ではないため、加圧成形も必要なく、気孔が扁平になるなどの方向性が無く、かつウレタンの接点が開口するのに比べて、本発明では格段に連通孔が大きくなり、かつ同時に表面積も大きくできる。例えば、特開平 1 0 - 1 6 7 8 5 3 号にも連通孔の円周部が鋭く形成された多孔体が開示されているが焼き抜きによるため、やはり連通孔が 1 0 μm 以下と小さく、細胞が通過しにくい。

【 0 0 2 2 】

以上のような条件を備えたものにおいて、さらに本発明では体液や細胞が侵入し易いように少なくとも多孔質の部材では水または血液で気孔内表面を細部に渡って濡らすことができなければならない。

【 0 0 2 3 】

本発明では、多孔質の部材の気孔が前記のような特定の状態のものをを用いてい

るので、また、内部にわたって構造が均一なので、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。

【 0 0 2 4 】

このような多孔質の部材は、焼結体を必要により加工し、その後、洗浄、乾燥したものが、前処理無く、乾燥状態であっても、例えば、水（純水）の中に一部を浸漬すると毛細管現象で水を吸い上げることができる。また、水を垂らすと内部を流れるようにして底部まで行き着くことができるという特性を備える。血液（全血）についても水と同様である。

【 0 0 2 5 】

なお、「乾燥状態で」とは、界面活性剤を塗布したり、呼び水で予め濡らすなどの処理をしないことを言い、生体用に前処理無く用いることが可能となる。なお、この表現は、実際の使用方法を制限する意味ではない。

【 0 0 2 6 】

この多孔質の部材は、骨との一体化が必要な部分に設けられる。人工股関節であればステム部である。その厚みは気孔径との関連もあるが、 $300\mu\text{m}$ 以上であることが望ましく、 $500\mu\text{m}$ 以上であればさらに好ましい。しかし、この多孔質の部材は強度が小さいので骨と一体化された後は、骨に吸収されて無くなることが好ましく、その意味で 3mm 以下であることが好ましい。

【 0 0 2 7 】

緻密な部材は、実際に荷重を支えるものであり、従来の人工関節に用いられる部材でよく、例えばアルミナ、ジルコニアなどのセラミックス、チタン、チタン合金などの金属が用いられる。緻密な部材は気孔率 15% 以下とすることが好ましいが、セラミックスなどで気孔ができてしまう場合でも 5% 以下とすることが好ましい。好ましくは気孔が無いことである。強度的に問題が無ければ、リン酸カルシウム焼結体の緻密体を用いることが望ましい。

【 0 0 2 8 】

このような緻密体は、そのままでは骨の中に埋設しても隙間ができたり、ずれたりの繰り返しでなかなか馴染まないが、その表面を本発明の特定の気孔形状のリン酸カルシウム多孔質体とすることにより骨との馴染みが格段に早まる。多孔

質体で骨の再生が始まり、一体化するものと考えられる。

【 0 0 2 9 】

表面に多孔質の部材を形成する方法には特に制限は無いが、リン酸カルシウム系焼結体と金属や別材質のセラミックスとは、熱膨張率が異なるなどの理由で接合、接着が難しい場合があるので間に中間層を設けても良い。

【 0 0 3 0 】

中間層は生体用ガラス、リン酸カルシウム、チタン酸カルシウムのセラミックスから選択することが好ましい。

特に、中間層は溶射により形成されるハイドロキシアパタイトであることが好ましい。

【 0 0 3 1 】

生体用部材が、人工関節であり、多孔質の部材がステム部外表面であると本発明の効果を特に発揮できる。その場合、ステムの緻密な部材が、表面に凹凸を有していても良い。

ステムの緻密質の部分が、小孔またはスリットを有していても良い。

【 0 0 3 2 】

本発明の多孔質の部材は、薄板状のものを接着しても良いし、顆粒状としたリン酸カルシウム焼結体を接着しても良い。

緻密質な部材の外表面に溶射によるハイドロキシアパタイト層を形成した後、スラリーを介して外表面層を接着し、または、発泡スラリーで表面層を形成し、熱処理または焼成により一体化してもよい。

【 0 0 3 3 】

さらに、骨と生体用部材の一体化を早めるために、多孔質の部材の気孔内表面に活性物質を付着させても良く、気孔内に骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞を導入してもよい。更には、気孔内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入しても良い。また、各種細胞や遺伝子導入した各種細胞は、活性物質と併用されてもよい。

【 0 0 3 4 】

【発明の実施の形態】

以下、実施の形態を示す図面に基づき、本発明を詳説する。

【 0 0 3 5 】

例えば人工関節のステム部を骨に導入する際には、骨端を除去しステム挿入用の穴をドリルなどで形成し、ステムを挿入し固定しているが、ステムは一般にチタン合金などであり骨となじみにくい。

【 0 0 3 6 】

そのため、骨に固定されるのに時間がかかり、その間、荷重がかかるたびにズレを生じ痛みを感じることがある。本発明は、人工関節の骨内に挿入される部分の外表面に特定の気孔形状を有するリン酸カルシウム系多孔質体を配置することにより、その特定の気孔形状であるが故に骨になじみやすく、固定が早く行われ、痛みを早期に軽減させることができる。

【 0 0 3 7 】

実際に本発明の生体用部材の外表面を構成する多孔質体をブロック状に形成し、骨内に挿入すると、多孔質体の部位で骨の再生が始まり、その様子がレントゲンに白く写るのに従来の多孔体では3ヶ月程度かかっていたところが、3週間で確認できるようになった。

【 0 0 3 8 】

本発明の部材は、必要な形状に加工し、生体内に固定することにより、多孔質の部材2に血液などが侵入し、酸素や栄養分が十分に行き渡る。血液など体液が循環すれば細胞が部材内壁面に付着し始める。本発明の生体用部材は表面積が大きく細胞が付着する機会が多い。また、平均気孔径以上の大きな気孔3が25 μ m以上の開口部を有するので血液などが入り込みやすい。

気孔3同士が互いに繋がっているので部材の内部の部位においても迅速に骨に置換され始める。

【 0 0 3 9 】

平均気孔径以上の気孔3を中心に迅速に全体に血液が行き渡るので、平均気孔径以下の小さな気孔3においても大きな気孔3と同様に血液などが行き渡る。

本発明の生体用部材の多孔質の部材 2 は、その最大気孔径が平均気孔径の 3 倍以内であることが好ましい。局所的に大きすぎる気孔 3 は強度、細胞付着性の面から好ましくない。好ましくは、2 倍以内である。図 3 及び図 4 のグラフは、気孔率が $300\mu\text{m}$ および $190\mu\text{m}$ の焼結体の気孔 3 … の累積体積分率である。平均気孔径の $\pm 30\%$ の範囲内に全気孔 3 … の 50% 以上が含まれるのが好ましい。

【0040】

また、 $20\mu\text{m}$ 以下の気孔 3 の累積体積分率は、ほぼ 0 であることが好ましく、加えてリン酸カルシウム多孔体の骨格表面を微視的に観察しても殆ど気孔が無く、リン酸カルシウム粒子の丸みによる凹凸のみが存在することが好ましい。

【0041】

本発明の生体用部材は、リン酸カルシウム系焼結体の中でも特に強度においてすぐれているハイドロキシアパタイトから成ることが好ましい。その純度も 98% 以上が好ましく、 100% であれば特によい。

【0042】

また、本発明は、このように内部に血液などが全体的に侵入しやすく表面積が大きいという特徴を利用して、気孔内表面に各種の骨を形成するに適するものなどをコーティングすることができる。

【0043】

コーティングさせるものとしては、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質などの活性物質や細胞および遺伝子組換えを施した細胞などである。

【0044】

これらは、液状にし、また、培養液中で培養したものを、本発明の生体用部材の特性を利用し、隅々まで浸透させる。一般には浸漬すれば容易に全体に行き渡るが、細胞培養などで細胞が大きな場合や粘性の大きな場合などは、生体用部材のある面に負圧をかけて吸引することができる。いずれにしても、全体に対する浸透性の良さと表面への付着性の良さの両方を兼ね備える本発明の生体用部材を利用することにより、従来の製品ではできなかった厚肉な部材であっても中心部

まで一様に行き渡らせることができる。

【 0 0 4 5 】

【実施例】

実施例 1 : 直径 1 0 m m、長さ 1 0 0 m m の気孔率 0 のチタン合金棒の外表面に溶射によりハイドロキシアパタイト膜を形成し、更にその上に平均粒径 1 m m、気孔率 7 5 %、平均気孔径 1 5 0 μ m の顆粒状の多孔質アパタイト層を 1 . 5 m m の厚みで設け、加熱により接着した。

【 0 0 4 6 】

実施例 2 : 直径 1 0 m m、長さ 1 0 0 m m の気孔率 0 のチタン合金棒の外表面に接着剤を介して平均粒径 2 m m、気孔率 7 5 %、平均気孔径 3 0 0 μ m の顆粒状の多孔質アパタイト層を 2 . 5 m m の厚みで設け、接着した。

【 0 0 4 7 】

実施例 3 : 直径 1 0 m m、長さ 1 0 0 m m の気孔率 1 0 % のアルミナ棒の外表面に溶射によりアパタイト膜を形成し、更にその上に平均粒径 1 m m、気孔率 7 5 %、平均気孔径 1 5 0 μ m の顆粒状の多孔質アパタイト層をアパタイト含有スラリーを介して 1 . 5 m m の厚さで設け、加熱により接着した。

【 0 0 4 8 】

実施例 4 : 直径 1 0 m m、長さ 1 0 0 m m、気孔率 0 のアパタイト棒の外表面にアパタイト含有起泡スラリーを塗布し、焼成して気孔率 7 5 %、平均気孔径 1 5 0 μ m の多孔質の部材 2 を 3 m m の厚さで設けた。

【 0 0 4 9 】

実施例 5 : 1 0 \times 1 0 \times 1 0 0 m m、気孔率 5 % のアルミナ柱の外表面にアパタイト含有起泡スラリーを塗布し、あらかじめ焼成しておいた気孔率 7 5 %、平均気孔径 1 5 0 μ m の多孔質の部材 2 を 2 m m の厚さでひとつの面に貼り付け加熱した。

【 0 0 5 0 】

実施例 1 ~ 5 のいずれも多孔質の顆粒は緻密体にしっかり固定されていた。また、多孔体の気孔 3 は特定の形状を維持していた。

これらの多孔質の部材 2 に血液を滴下すると、多孔質の部材 2 全体に広く行き

渡った。

【 0 0 5 1 】

実施例 6 : 気孔率が 7 5 % で、図 1 と同様の気孔形状を有する平均気孔径が 1 5 0 μ m、3 0 0 μ m、6 0 0 μ m のハイドロキシアパタイト 1 0 0 % 焼結体から成る生体用部材角柱体 ϕ 6 \times 1 5 mm を準備した。それらをラビットの大腿骨に埋め込み、術後 1 週間、3 週間、6 週間後に取り出しホルマリン固定、脱灰処理後、ヘマトキシリン・エオジン染色し光学顕微鏡にてハイドロキシアパタイト内の組織侵入、骨新生の様子を観察した。結果を以下①～③に示す。

【 0 0 5 2 】

① 術後 1 週間後には平均気孔径 1 5 0 μ m、3 0 0 μ m、6 0 0 μ m の 3 種類ともに内部の気孔 3 …すべてに血管を伴う肉芽組織を認めた。骨新生はハイドロキシアパタイト表層にわずかに認めるのみであった。

【 0 0 5 3 】

② 術後 3 週間後には ϕ 6 mm の円柱のほぼ最深部（中央部）まで気孔 3 の辺縁に張り付くように骨新生がみられ骨新生部の表面積を測定したところ平均気孔径が 6 0 0 μ m よりは 3 0 0 μ m が、3 0 0 μ m よりは 1 5 0 μ m のほうが有意差は認めないものの上回っていた。

【 0 0 5 4 】

③ 術後 6 週間後には②の骨新生に加えて全ての気孔径において気孔 3 内に骨髓細胞が観察され造血機能をもちハイドロキシアパタイトを埋め込む前の骨髓に近い状態になったと考えられた。

【 0 0 5 5 】

実施例 7 : 気孔率 7 5 % で図 1 と同様の気孔形状を有する平均気孔径 3 0 0 μ m で ϕ 1 0 \times 6 mm の本発明の生体用部材の多孔質の部分に相当する円柱を (a) 成長因子なし (b) V E G F 血管内皮増殖因子 3 μ g / b l o c k を添加の 2 種類をマウスの広背筋筋膜下に移植した。移植後 3 週間後に取り出しアパタイト内の組織を観察した。その結果を、以下の④⑤に示す。

④ 成長因子なしでは細胞の進入がアパタイトの表層から約 1 mm 程度にすぎなかった。

⑤ V E G F 添加例ではアパタイトの中心部にまで細胞の進入を認めた（表層から 3 m m ～ 4 m m 以上細胞が進入していることとなる）。

【 0 0 5 6 】

本発明の生体用部材は、外表面の一部または全部を形成する多孔質の部材 2 の各気孔 3 が比較的均一な大きさで、それらが互いに連通しており、特に平均気孔径以上の気孔 3 においてその連通孔が大きいために血液や細胞の侵入が容易で、早期にリン酸カルシウムから成る多孔質の部材 2 で骨の再生が始まり、緻密な部材 1 と骨とを馴染ませることができるものである。

【 0 0 5 7 】

よって、連通孔が確保されていながら単位体積当たりの表面積が格段に大きく、毛細管現象で内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞が付着しやすい。

【 0 0 5 8 】

さらに、活性物質などを全体に行き渡らせることができ、また、表面に付着させやすくなり、種々の活性物質を付着させたものや細胞導入をしたものが作製しやすく、さらにその後の培養も容易で、それを患者に用いることにより術後の著しい回復が可能となるものである。

このような多孔質の部材 2 を緻密な部材 1 の外表面に配置すれば、骨との馴染みが早く、早期に一体化される。

【 0 0 5 9 】

【発明の効果】

（請求項 1 によれば）緻密な部材 1 は、そのままでは骨の中に埋設しても隙間ができたり、ずれたりの繰り返しでなかなか馴染まないが、その表面に特定の気孔形状の多孔質の部材 2 が設けられるので、骨との馴染みが格段に早まる。また、緻密な部材 1 によって、（生体用部材全体が多孔質の場合と比較してさらに）強度が保たれる。

【 0 0 6 0 】

すなわち、気孔 3 内に血液や細胞が浸潤しやすい。また、骨の再生を促すことができる。また、方向性が無く、強度を保ちやすい。また、細胞の取付く面積を

大きくすることが可能である。

【 0 0 6 1 】

また、緻密な部材 1 の外表面の一部又は全部が多孔質の部材 2 とされるので、強度を保ちながら気孔の表面積を大きくすることが可能であり、骨の迅速な再生を可能とする。また、隅々まで体液が浸潤する。また、気孔内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。また、酸素、栄養、細胞などの通過量が格段に向上し、好ましい。また、生体部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなる。

【 0 0 6 2 】

また、気孔内への体液の循環が活発となる。また、加圧成形も必要なく、気孔が扁平になるなどの方向性が無く、かつウレタンの接点が開口するのに比べて、格段に連通孔が大きくなり、さらに同時に表面積も大きくできる。

【 0 0 6 3 】

乾燥状態で、水及び血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。また、前処理無しで、乾燥状態であっても、例えば、水の中に一部を浸漬すると毛細管現象で水を吸上げることができる。また、水を垂らすと内部を流れるようにして底部まで行き着くことができるという特性を備える。また、生体用に前処理無しで用いることができる。

【 0 0 6 4 】

(請求項 2 によれば) 表面を本発明の特定の気孔形状のリン酸カルシウム多孔質体とすることにより骨との馴染みが格段に早まる。

(請求項 3 によれば) リン酸カルシウム系焼結体と金属や別材質のセラミックスとは、熱膨張が異なるなどの理由で接合、接着が難しい場合があるが、中間層を設けることにより、簡単に接合、接着を行うことができる。

【 0 0 6 5 】

(請求項 4 によれば) 各種材料の接合、接着を容易に行うことができる。

(請求項 5 によれば) 各種材料の接合、接着をより容易に行うことができる。

(請求項 6 によれば) 本発明の効果を特に発揮することができる。

(請求項 7, 8, 9 によれば) 骨と生体用部材の一体化を早めることができる

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の生体用部材の多孔質の部分の気孔を示す説明図である。

【図 2】

本発明の生体用部材の説明図である。

【図 3】

本発明の実施例の多孔質の部材の気孔分布の様子を示すグラフ図である。

【図 4】

本発明の他の実施例の多孔質の部材の気孔分布の様子を示すグラフ図である。

【符号の説明】

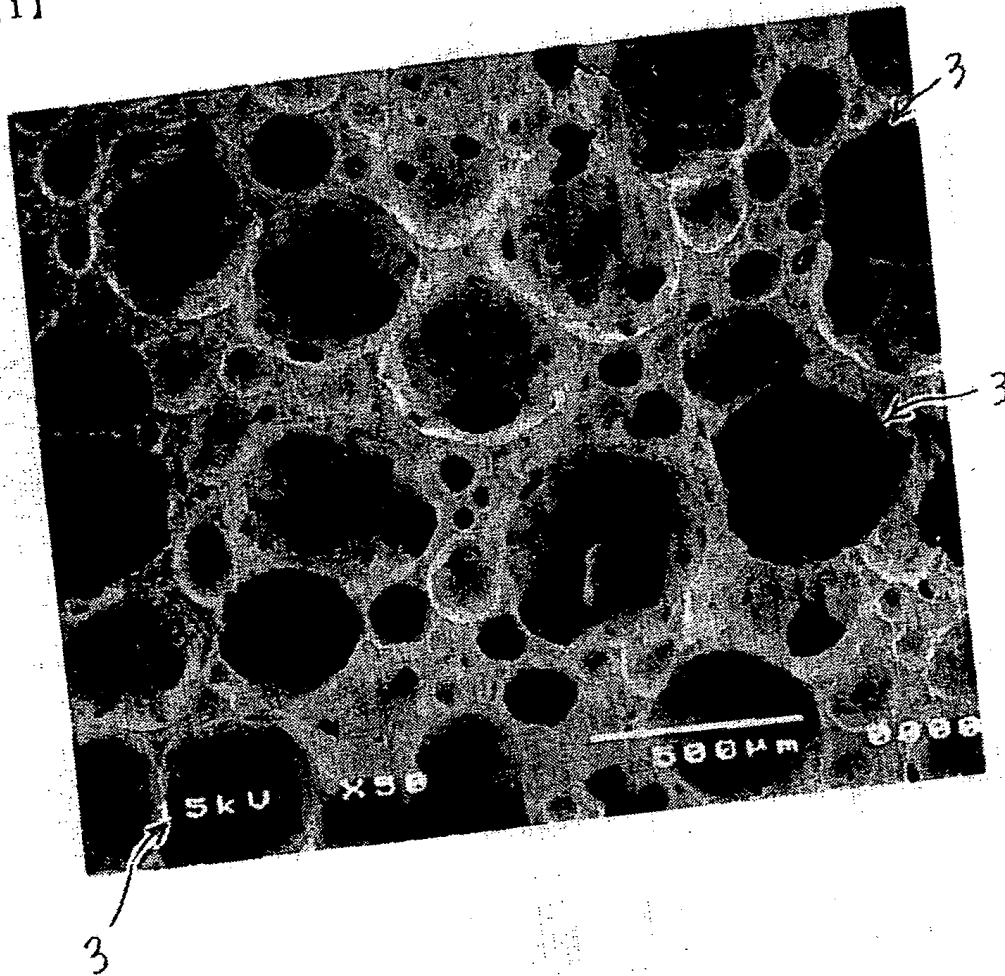
- 1 緻密な部材
- 2 多孔質の部材
- 3 気孔

特2000-294843

【書類名】

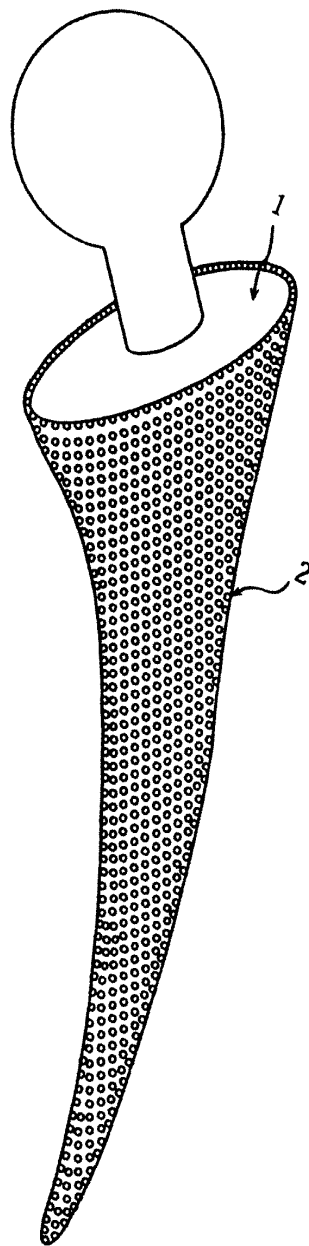
図面

【図1】



【図2】

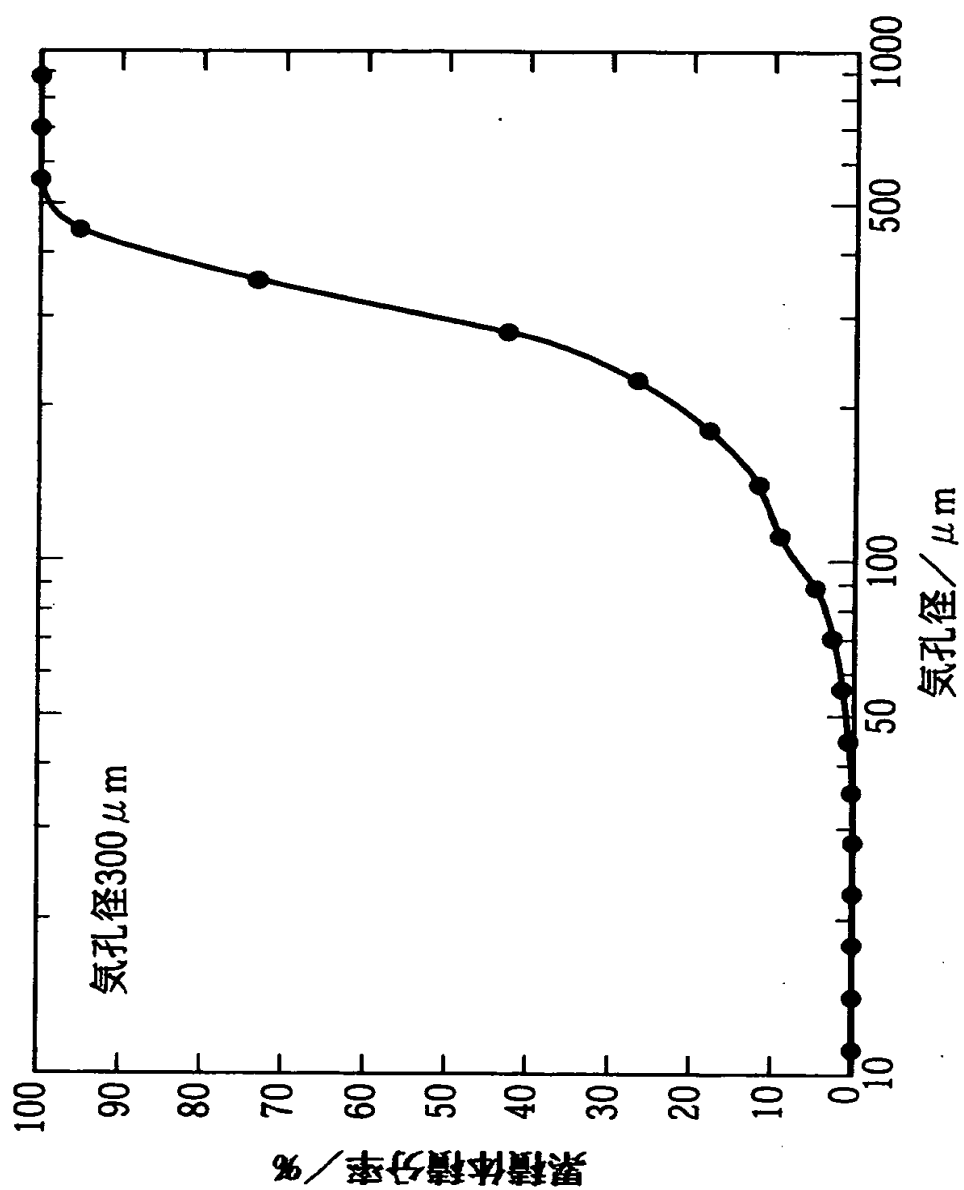
特2000-294843



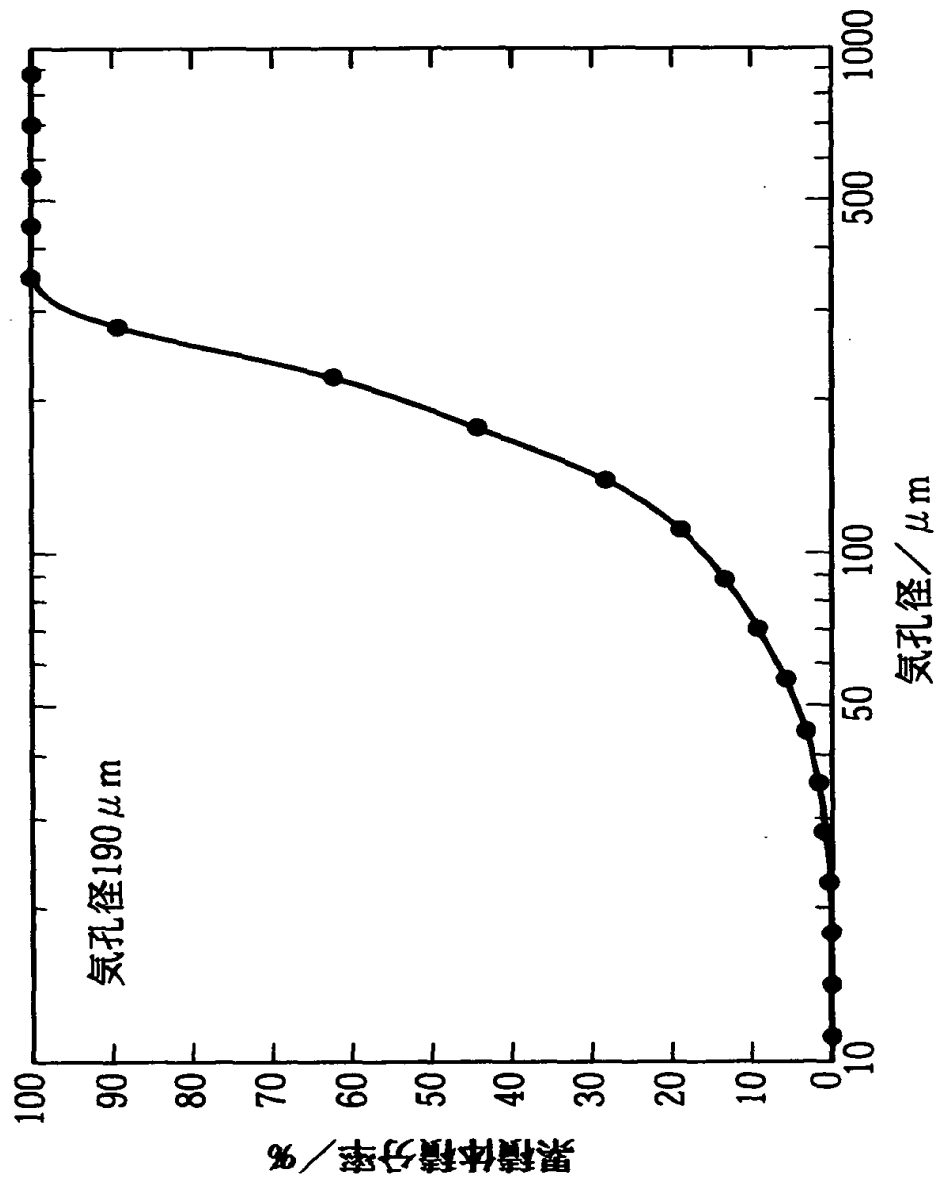
2

出証特2001-3035480

【図 3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 迅速に骨との一体化が可能な生体用部材を提供する。

【解決手段】 緻密な部材 1 の外表面の一部または全部をリン酸カルシウム系焼結体から成る多孔質の部材 2 とする。緻密な部材 1 は気孔率 0 % 以上 1 5 % 以下である。多孔質の部材 2 は気孔率 5 5 % 以上 8 5 % 以下である。多孔質の部材 2 の気孔は、ほぼ球状の気孔の集まりから成る。その平均気孔径が 5 0 μ m 以上 4 0 0 μ m 以下である。平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して 3 点以上の割合で直径 5 μ m 以上の連通孔を有する。連通孔のうち、少なくとも平均して 1 点以上の割合で直径 2 5 μ m 以上の連通孔が形成されている。平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してその気孔表面積の 5 0 % 以下の割合で、連通孔として開口している。

【選択図】 図 2

特 2 0 0 0 - 2 9 4 8 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 0 0 9 7 1 1 9]

1. 変更年月日	2 0 0 0 年 3 月 6 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪市中心区谷町 5 丁目 3 番 1 7 号
氏 名	株式会社エム・エム・ティー

特 2000-294843

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [500103720]

1. 変更年月日 2000年 3月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 兵庫県神戸市須磨区須磨寺町1-3-7

氏 名 越智 隆弘

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 2 2 1 1 2 2]

1. 変更年月日 1 9 9 9 年 9 月 8 日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都新宿区西新宿七丁目 5 番 2 5 号

氏 名 東芝セラミックス株式会社